

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 773 994

②1 N° d'enregistrement national : 98 00728

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 K 38/55

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.01.98.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.07.99 Bulletin 99/30.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : UNIVERSITE DE NICE SOPHIA
ANTIPOLIS Etablissement public à caractère scientifi-
que et culturel — FR.

⑦2 Inventeur(s) : VIERLING PIERRE, GUEDJ ROGER,
FARESE DI GIORGIO ANDREY, GREINER JACQUES
et ROUQUAYROL MARIELLE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 PRODRUGUES ISSUES D'ANTI-PROTEASES INHIBITRICES DU VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE
(VIH) POUR L'AMELIORATION DE LEUR BIODISPONIBILITE, DE LEUR TROPISME VERS ET/OU DE LEUR
DELIVRANCE DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

⑤7 Prodrogues issues d'anti-protéases inhibitrices du vi-
rus de l'immunodéficience humaine
(VIH) pour l'amélioration de leur biodisponibilité, de leur
tropisme vers et/ ou de leur délivrance
dans le système nerveux central (SNC).

L'invention concerne des prodrogues dirigées vers et
capables d'inhiber la protéase du VIH et dont la biodisponi-
bilité, le tropisme vers le SNC et la délivrance dans ce sys-
tème devraient être améliorés pour y inhiber la prolifération
virale. Elles sont caractérisées en ce qu'elles dérivent des
anti-protéases actuellement utilisées en clinique (saquina-
vir, indinavir, ritonavir, nelfinavir) ou en cours d'évaluation
clinique (ABT-378) mais

(a) rendues plus lipophiles par couplage à des résidus li-
pidiques (comme le cholestérol, de longues chaînes d'aci-
des gras, des résidus phospholipidiques, des céramides ou
encore des groupements dihydropyridines qui traversent rap-
pement la barrière hémato-encéphalique et, après oxyda-
tion en sels de pyridinium plus polaires, se retrouvent
piégées dans le cerveau par un mécanisme de " lock in "),
pour faciliter leur diffusion passive au travers des barrières
intestinale et/ ou hémato-encéphalique et avoir une durée

de vie suffisante dans le SNC;

(b) couplées à divers résidus, tels que des aminoacides
(valine, tyrosine, phénylalanine, etc...) ou le D-glucose, qui
sont substrats des transporteurs situés au niveau de la bar-
rière intestinale et/ ou de la barrière hémato-encéphalique,
pour faciliter leur diffusion active au travers de ces barrières
et augmenter, respectivement, leur concentration dans la
circulation sanguine et dans le SNC, ou

(c) rendues plus hydrophiles par couplage à des résidus
polyéthylèneglycols pour leur protection vis-à-vis des protéi-
nes plasmatiques inhibitrices de leur action, pour la modu-
lation de leur biodistribution, la limitation de leur
confinement dans le foie et leur inactivation, pour l'augmen-
tation de leur temps de résidence dans la circulation sangui-
ne et de leur concentration plasmatique, ce qui devrait
faciliter et améliorer leur diffusion passive au travers de la
barrière hémato-encéphalique.

FR 2 773 994 - A1



La présente invention concerne des prodrogues issues d'anti-protéases inhibitrices du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour l'amélioration de leur biodisponibilité, de leur tropisme vers et/ou de leur délivrance dans le système nerveux central (SNC) afin d'y inhiber la prolifération du VIH. Ces prodrogues dérivent des anti-protéases actuellement utilisées en clinique (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir) [E.A. Emini, Merck Research Laboratories, West Point 3rd Conf. on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1996; J.F. Delfraissy et al., IX International Conf. on AIDS, Berlin, 1993, abstract WS-B 25-1; C.K. McDonald, D.R. Kuritzkes, Arch. Intern. Med. 1997, 157, 951-959] ou en cours d'évaluation clinique (ABT-378).

Les stratégies thérapeutiques anti-SIDA actuelles reposent sur l'utilisation de combinaisons de médicaments agissant au niveau soit d'une seule cible soit de différentes cibles de la réplication du VIH. Les récents résultats d'évaluations cliniques ont mis en évidence la remarquable efficacité de diverses associations d'inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI) et de la protéase virale qui conduisent à une très forte réduction de la charge virale plasmatique (<200 copies/ml d'ARN VIH) et à une hausse des lymphocytes T4 [C. Katlama, 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, AIDS 8, 1994; D. Mathez et al. 3rd Conf. on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1996; Essai Merck 035, XIth International Conf. on AIDS, Vancouver, 1996].

Malgré ces polythérapies, le système nerveux central constitue un sanctuaire pour le VIH [G. Pialoux et al., 4th Conf. on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1997]. En effet, alors que la charge virale plasmatique est en dessous du seuil significatif des 200 copies/ml, la charge virale dans le liquide céphalorachidien (LCR) est supérieure à 10^6 copies/ml, montrant que les antiviraux actuels ont relativement peu d'emprise sur des régions comme le SNC.

Ce résultat est lié au fait que la plupart des molécules anti-VIH passent très mal la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou sont trop rapidement éliminées de l'organisme [H. Gisslen, International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, A OP2.3, Birmingham, 1996]. Si les anti-protéases utilisées en clinique (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir), associées à des nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse (AZT, 3TC), se distribuent dans le système lymphatique et sont très actives contre le VIH, la plupart d'entre-elles ont une biodisponibilité faible ou moyenne, plusieurs d'entre elles se lient très fortement à une glycoprotéine plasmatique qui empêche leur pénétration cellulaire et rend souvent la molécule inefficace [J. Dormont et al., Médecine Thérapeutique, 2, 127-137]. D'autres sont trop rapidement métabolisées et inactivées au niveau du foie ou de la cellule endothéliale par les cytochromes P450 [D. Kempf et al.; S. Webber et al., 3rd Conf. on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1996]. Enfin, leur pénétration dans le SNC reste très faible.

L'infection et l'invasion du SNC par le VIH constituent ainsi des facteurs dans le développement d'infections persistantes au VIH qui pourront être à l'origine de troubles neurologiques graves. Si l'intérêt des associations médicamenteuses visant simultanément plusieurs cibles différentes du cycle de la réplication virale est acquis, il est maintenant

indispensable de développer de nouveaux inhibiteurs et de pouvoir cibler ces molécules vers des régions comme le SNC.

Alors que la délivrance au SNC de divers inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la TI a bénéficié d'une attention toute particulière [J.M. Gallo, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1994, 14, 199-209; R.J. Jones, N. Bischofberger, *Antiviral Res.* 1995, 27, 1-17. M.B. Yatvin et al., 3rd Conf. on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1996; K. Shanmuganathan et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 821-827], celle des anti-protéases utilisées en clinique [E.A. Emini, Merck Research Laboratories, West Point 3rd Conf. on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1996, Washington; J.F. Delfraissy et al. IX International Conf. on AIDS, Berlin, 1993, abstract WS-B 25-1; C.K. McDonald, D.R. Kuritzkes, *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 951-959] ou en cours d'essais cliniques (ABT-378), n'a pas été abordée.

La présente invention concerne précisément le développement de nouvelles molécules dirigées vers et capables d'inhiber la protéase du VIH et dont la biodisponibilité, le tropisme vers le système nerveux central et la délivrance dans ce système devraient être améliorés. Ces nouvelles molécules sont des prodrogues des anti-protéases saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir ou ABT-378, mais

1) rendues plus lipophiles par couplage

- à des résidus lipidiques comme le cholestérol, de longues chaînes d'acides gras, des résidus phospholipidiques, ou encore des céramides, qui sont des constituants des membranes cellulaires et qui favoriseront l'ancrage des molécules dans ces membranes ;
- à des groupements dihydropyridines qui traversent rapidement la BHE, et, après oxydation en sels de pyridinium plus polaires, se retrouvent piégées dans le cerveau par un mécanisme de "lock in",

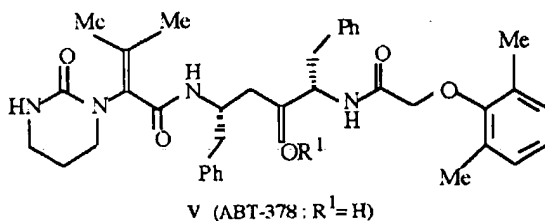
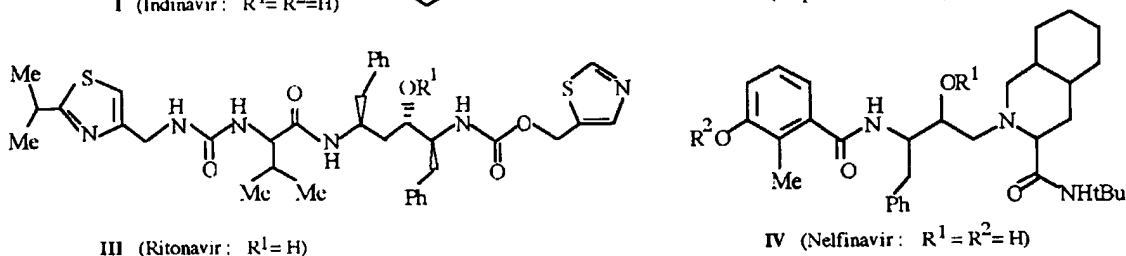
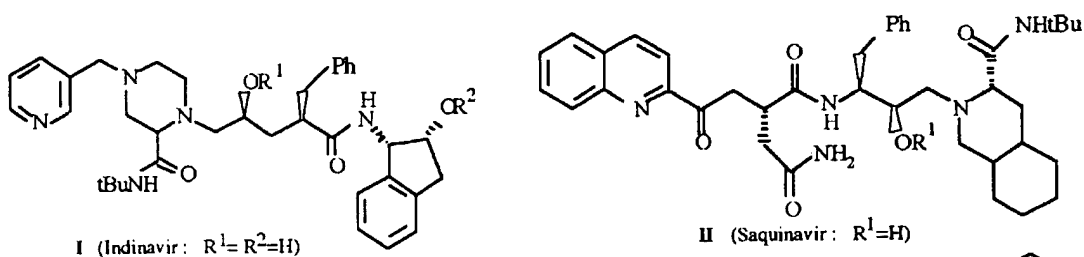
pour faciliter leur diffusion passive au travers des barrières intestinale puis hémato-encéphalique et avoir une durée de vie suffisante dans le SNC;

- 2) couplées à divers résidus, tels que des aminoacides (valine, tyrosine, phénylalanine, etc..) ou le D-glucose, qui sont substrats des transporteurs situés au niveau de la barrière intestinale et/ou de la BHE, pour faciliter leur diffusion active au travers de ces barrières [T. Terasaki, A. Tsuji, *J. Control. Release* 1994, 29, 163-169] et augmenter, respectivement, leur concentration dans la circulation sanguine et dans le SNC, ou

- 3) rendues plus hydrophiles par couplage à des résidus polyéthylèneglycols pour leur protection vis à vis de protéines plasmatiques inhibitrices de leur action, pour la modulation de leur biodistribution et la limitation de leur confinement dans le foie (où les anti-protéases actuelles sont inactivées par les cytochromes P450), et donc de leur inactivation. Ces groupements polyéthylèneglycols devraient aussi augmenter leur temps de résidence dans la circulation sanguine et donc la concentration plasmatique de la drogue, ce qui devrait faciliter et améliorer la diffusion passive de la BHE.

Les diverses prodrogues anti-protéases sont obtenues à partir des anti-protéases (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, ABT-378) par couplage de divers résidus sur leur(s) fonction(s) hydroxyle(s) libre(s) via, de préférence, des fonctions aisément hydrolysables. Il peut en effet être indispensable pour qu'il y ait inhibition de la réplication virale par ces prodrogues que celles-ci puissent générer le composé parent, actif, dont elles sont issues. Cette conversion pourra se faire par des enzymes cellulaires.

Selon l'invention, les composés répondent aux formules générales I à V ci-dessous :



dans lesquelles

15 R^1 , R^2 sont, à condition que R^1 ou R^2 dans I et IV, et R^1 dans II, III et V soient différents de H,

(a) H ou un α -aminoacide naturel ou non, ou un β -aminoacide, ou un dérivé d' α -aminoacide comme le dopa (ou 3-hydroxytyrosine), le merphalane qui est un dérivé de la phénylalanine ou l'oxfenicine [$HO-C_6H_4-CH(NH_2)(COOH)$], ou un peptide naturel ou non. Ces différents résidus pourront être optiquement actifs ou non. Ils sont liés aux anti-protéases I à V par leur fonction carboxylique terminale ou, le cas échéant, par une fonction carboxylique portée par la chaîne latérale d'un résidu glutamate ou aspartate. Ces aminoacides ou ces peptides pourront être protégés ou non sur leur fonction N-terminale, ou sur toute(s) autre(s) fonction(s)

20

présente(nt) sur l'acide aminé ou sur le peptide par des groupements protecteurs classiquement utilisés en chimie peptidique;

5 (b) H ou un radical saccharide, ce radical dérivant du fructose, du ribose, de l'arabinose, du glucose, de la glucosamine, du galactose, de la galactosamine ou du mannose, ou un radical oligo- ou poly-saccharide, ce radical dérivant du saccharose, du cellobiose, du lactose ou du maltose, par exemple;

10 (c) H ou un radical (1,4-dihydro-1-méthyl-3-pyridinyl)carbonyl ou nicotinoyl;

(d) H ou un radical $-X-R^3$, où

X représente $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ ou $-C(=O)-(CH_2)_n-Y-$, où

Y est $-CH_2-$, $-O-$, $-NR^4-$, $-N(R^4)(R^5)+$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^4-$, $-OC(=O)-$, ou $-NR^4C(=O)-$

15 n est un entier compris entre 1 et 24,

R^4 , R^5 sont, indépendamment l'un de l'autre, H ou R^3 comme défini ci-après,

R^3 est

20 α) un radical alkyle linéaire ou ramifié (C_1-C_{24}), ou un radical alkényle linéaire ou ramifié (C_2-C_{24}) contenant une ou plusieurs doubles liaisons, ou un radical alkynyle (C_3-C_{24}), ou un radical alkyloxy (C_1-C_{24}), ou un radical alkényloxy (C_2-C_{24}), ou un radical alkynyloxy (C_3-C_{24}), ou un radical aryle substitué ou non, ces différents radicaux pouvant contenir ou non un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs atomes d'halogène;

25 de préférence, R^3 est un radical alkyle, linéaire ou ramifié ($C_{10}-C_{18}$), un radical alkényle, linéaire ou ramifié ($C_{10}-C_{18}$), un radical alkynyle ($C_{10}-C_{18}$), un radical alkyloxy (C_4-C_{18}), un radical phényle substitué par un alkyle (C_1-C_4) comprenant dans certains cas des hétéroatomes ou un halogène, ou mieux encore un radical phényle substitué par un groupement amine, un groupement hydroxy ou un groupement $-CH_2-O-$;

30 β) un radical polyoxyéthylène de forme $-O(CH_2CH_2O)_m-H$ (ou Me) ou polyoxypropylène de forme $-O(CH(CH_3)CH_2O)_mH$ (ou Me) avec $1 \leq m \leq 50$, ou un radical R^1 comme défini en (b), ou un radical sérine, thréonine, tyrosine, dopa (ou 3-hydroxytyrosine) ou cystéine, la fonction de ces différents radicaux utilisée pour créer la liaison avec X étant une fonction hydroxyle ou sulfhydryle, ou un radical issu d'un stérol comme le cholestérol, ou encore un radical issu d'un glycéride ou d'un céramide;

35 γ) un radical R^1 comme défini en (a) ou (c);

δ) un α -aminoacide naturel ou non, ou un β -aminoacide, ou un dérivé d' α -aminoacide comme le dopa (ou 3-hydroxytyrosine), le merphalane ou l'oxfenicine, ou la dopamine, ou un peptide naturel ou non. Ces différents résidus pourront être optiquement actifs ou non.

Ils sont liés par leur fonction amino terminale ou, le cas échéant, par une fonction amino portée par la chaîne latérale d'un résidu ornithine ou lysine. Ces aminoacides ou ces peptides pourront être protégés ou non sur leur fonction carboxyle terminale, ou sur toute(s) autre(s) fonction(s) présente(nt) sur l'acide ou sur le peptide par des groupements protecteurs classiquement utilisés en chimie peptidique;

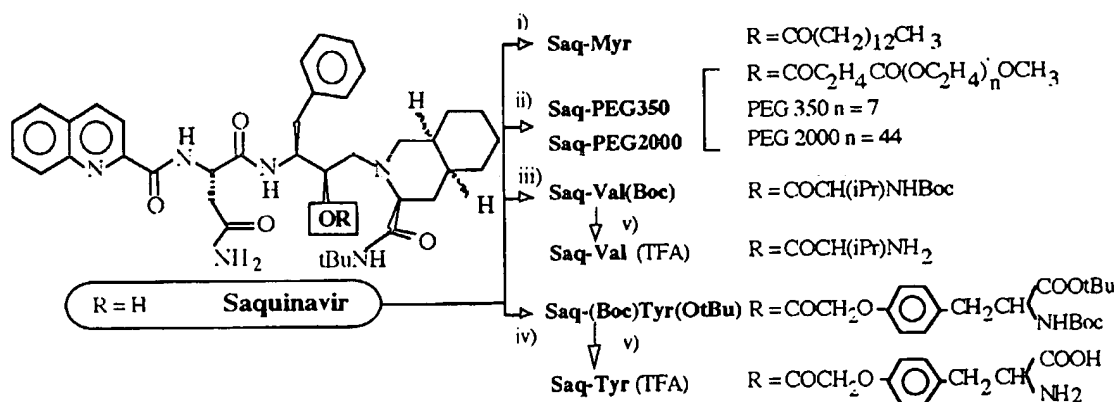
e) un radical issu d'une phosphatidyléthanolamine, comme la di-oléoyl-, la di-palmitoyl-, la dimyristoyl- ou la di-laurylphosphatidyléthanolamine;

étant entendu que

- 10 - quand R^3 est un radical comme défini en (d.β), (d.δ) ou (d.ε), X ne peut alors représenter que $-C(=O)-(CH_2)_n-Y-$, et Y ne peut représenter que $-C(=O)-$ ou $-CH_2-$;
 - quand R^3 est un radical comme défini en (d.γ), X ne peut représenter que $-C(=O)-(CH_2)_n-Y-$, et Y ne peut représenter que $-O-$, $-NR^4-$ avec R^4 comme défini en (d).

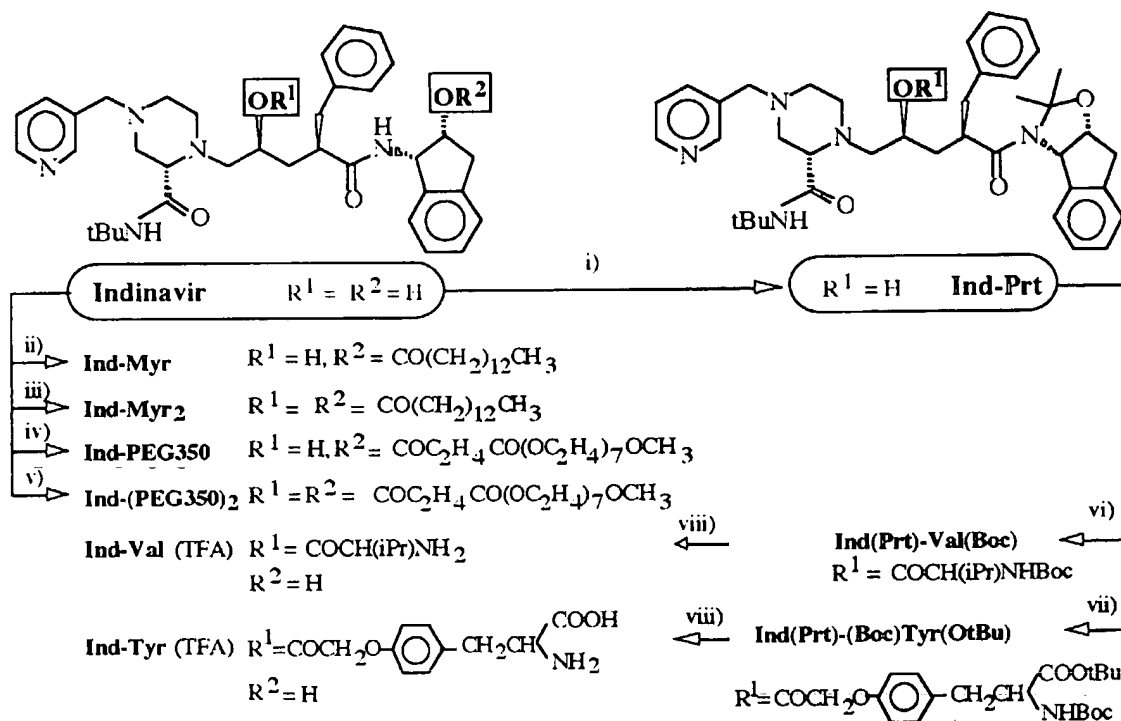
- 15 L'invention sera mieux comprise d'après les exemples suivants, donnés bien entendu à titre illustratif et non limitatif, et regroupés dans les schémas 1 et 2. Ces schémas décrivent une méthode de synthèse de prodrogues dérivées respectivement du saquinavir et de l'indinavir, étant entendu que ces dérivés peuvent être obtenus par d'autres procédés.

- 20 L'unique fonction hydroxyle du saquinavir (Schéma 1) peut être estérifiée par de l'acide myristique, de l'acide succinique monoester de polyéthylène glycol (PEG350 ou PEG2000), Boc-Val ou Boc-Tyr(OtBu)OCH₂COOH en présence de DCC/DMAP comme réactif de couplage. Les composés contenant des dérivés d'acides aminés protégés peuvent ensuite être déprotégés par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) pour conduire à Saq-Val et Saq-Tyr. Ce schéma de synthèse peut aussi s'appliquer avantageusement pour la préparation des prodrogues dérivées du ritonavir ou de l'ABT-378.



- 30 **Schéma 1:** Exemples et voies de synthèse de prodrogues dérivées du saquinavir. DCC/DMAP avec i) 1 éq. $CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$ dans CH_2Cl_2 , ii) 1 éq. $CH_3O(CH_2CH_2O)_nCOCH_2CH_2COOH$ dans CH_2Cl_2 , iii) 1 éq. Boc-Val-OH dans DMF, ou iv) 1 éq. Boc-Tyr(OtBu)OCH₂CO₂H dans DMF; v) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1).

Concernant la synthèse des prodrogues de l'indinavir (Schéma 2), trois types de structures peuvent être obtenus selon que l'estérification est réalisée sur l'un ou les deux hydroxyles de l'indinavir. Lorsque l'indinavir est mis à réagir avec un équivalent d'acide myristique ou d'acide succinique monoester PEG350 en présence de DCC/DMAP, par exemple, on observe principalement la formation des monoesters Ind-Myr et Ind-PEG350, qui correspondent à l'estérification de l'hydroxyle porté par le groupe indanyle. Les diesters pourront être obtenus par réaction avec deux équivalents d'acides. Ce schéma de synthèse peut aussi s'appliquer avantageusement pour la préparation des prodrogues monoesters et diesters dérivés du nelfinavir. L'estérification de l'hydroxyle « interne » de l'indinavir peut être réalisée sélectivement à partir de l'indinavir protégé Ind(Prd). Les dérivés des aminoacides valine et tyrosine (Boc-Val and Boc-Tyr(OtBu)OCH₂COOH), par exemple, pourront alors être couplés à l'indinavir via leur fonction acide pour conduire à Ind(Prd)-Val(Boc) and Ind(Prd)-(Boc)Tyr(OtBu), puis, après déprotection par action de TFA, à Ind-Val et Ind-Tyr.



15

Schéma 2. Exemples et voies de synthèse de prodrogues dérivées de l'indinavir. i) MgSO₄, 2,2-diméthoxypropane, 3.2 éq. d'acidecamphor-10-sulfonique; DCC/DMAP dans CH₂Cl₂ avec ii) 1 ou iii) 2 éq. de CH₃(CH₂)₁₂CO₂H, iv) 1 ou v) 2.2 éq. de CH₃O(CH₂CH₂O)₇COCH₂CH₂COOH; DCC/DMAP dans DMF avec vi) 1 éq. Boc-Val-OH ou vii) 1 éq. Boc-Tyr(OCH₂CO₂H)-OtBu; viii) TFA/CH₂Cl₂ (1:1).

20

Selon l'invention, d'autres acides gras, d'autres dérivés de PEG, d'autres aminoacides, d'autres dérivés d'aminoacides et/ou d'autres réactifs de couplage peuvent être avantageusement utilisés pour la synthèse de ces prodrogues ou de prodrogues analogues.

25

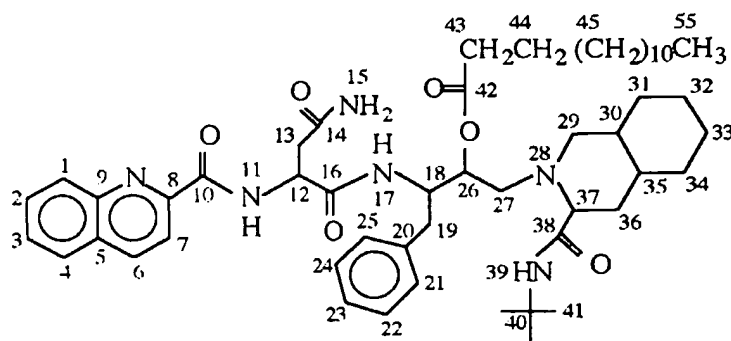
Les molécules de la présente invention, qui sont donc construites à partir d'inhibiteurs de la protéase, ont elles-aussi une activité antivirale importante, malgré des modifications chimiques majeures qui concernent le site directement impliqué dans la fixation de l'inhibiteur sur la protéase. En effet, les résultats collectés dans le Tableau 1 attestent de la forte activité antivirale anti-VIH, en particulier des dérivés monofonctionnalisés (des IC_{50} de 10 à 360 nM), et de la non cytotoxicité des prodrogues du saquinavir et de l'indinavir. Cette activité est, comme attendu, plus faible que celle du composé parent dont ces diverses prodrogues sont issues. Ces molécules ont été évaluées in vitro sur des cellules CEM-SS et MT4 et sur différentes souches du VIH comme par exemple la souche HTLV IIIB et la souche LAI selon des protocoles décrits dans la littérature [C. Moog et al., Antiviral Res. 1994, 24, 275-288; R. Pauwels et al., J. Virol. Methods, 1988, 20, 309-321; C. Genu-Dellac et al., Nucl. & Nucl. 1991, 10, 1345-1376].

Tableau 1. Activité anti-VIH et cytotoxicité des prodrogues du saquinavir et de l'indinavir.

Composé	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)	CC_{50} (M)	CC_{50} (M)
	CEM-SS	MT4	CEM-SS	MT4
Indinavir (H_2SO_4)	≤ 10	22	$> 10^{-4}$	$> 10^{-4}$
Ind-Myr	34	360	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$
Ind-Myr ₂	10000	$> 10^4$	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$
Ind(Prd)-(Boc)Val	1900	$> 10^4$	$> 10^{-5}$	7×10^{-6}
Ind-Val (TFA)	90	27	$> 10^{-4}$	$> 10^{-4}$
Ind(Prd)-(Boc)Tyr(O'Bu)	370	2900	$> 10^{-4}$	$> 10^{-5}$
Ind-Tyr (TFA)	19	100	$> 10^{-4}$	$> 10^{-4}$
Saquinavir ($MeSO_3H$)	9	18	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$
Saq-Val(Boc)	84	3200	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$
Saq-(Boc)Tyr(O'Bu)	10	35	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$
Saq-Tyr (TFA)	33	270	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$

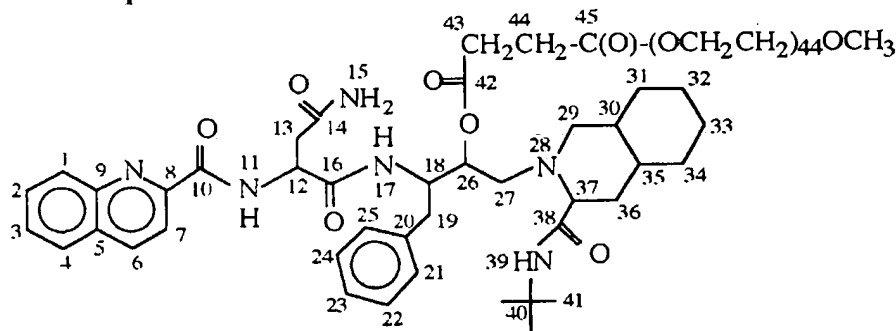
Les exemples ci-après illustrent ces diverses possibilités.

Exemple I : Saq-Myr



- 16 mg (0,07 mmol) d'acide myristique et 8 mg (0,07 mmol) de diméthylaminopyridine (DMAP) sont additionnés à 50 mg (0,065 mmol) de saquinavir solubilisé dans 20 ml de CH_2Cl_2 anhydre. Le mélange est agité, puis 16 mg (0,08 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) sont additionnés à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à température ambiante pendant 90 h. Le mélange est filtré et le solvant est évaporé. Le résidu brut obtenu est lavé avec une solution de NaHCO_3 à 5%, puis à l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (2,5 g, éluant : AcOEt), puis recristallisé dans l'éther. On obtient 30 mg (53%) de Saq-Myr sous forme d'un solide blanc.
- CCM (AcOEt/EtOH: 98/2, v/v, UV) : $R_f = 0,78$. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3) : 9.20 (d, H11); 8.27 (d, H7); 8.17 (t, H1/6); 7.85 (d, H4); 7.78 (t, H2); 7.73 (t, H3); 6.92-7.15 (m, 5H, H21-25); 6.53 (s, H15); 6.38 (ls, H17); 5.93 (ls, H39); 5.30 (m, H26); 4.83 (m, H12); 4.40 (m, H18); 2.88-2.98 (m, H27/37); 2.57-2.75 (m, H13/29); 2.23-2.41 (m, H19/30/35/36); 1.44-2.08 (m, H31-34); 1.35 (s, H41); 1.15 (m, H44-55); 0.88 (t, H56). RMN ^{13}C (δ ppm, CDCl_3) : 174.1 (C42); 173.7, 173.4 (C14/16); 170.4 (C38); 164.8 (C10); 149.1 (C8); 146.8 (C9); 137.1 (C20); 137.5 (C6); 130.3 (C1/2); 129.5 (C5); 129.3 (C22/24); 128.6 (C21/25); 128.3 (C4); 127.8 (C3); 126.6 (C23); 118.8 (C7); 73.5 (C26); 70.9 (C37); 60.0 (C29); 57.3 (C27); 51.9 (C12); 51.1 (C40); 50.0 (C18); 37.5 (C13); 35.9 (C30); 35.6 (C19); 34.7 (C43); 34.0 (C35); 33.3 (C35); 32.1 (C53); 29.8 (C45-52); 28.9 (C41); 25.1 (C44); 22.8 (C54); 20.8/25.9/26.3/29.5/30.8 (C31-34, C36); 14.3 (C55).

Exemple II : Saq-PEG2000

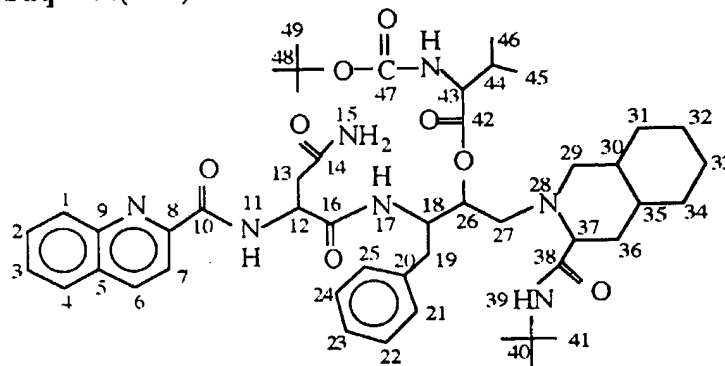


- 163 mg (0,08 mmol) d'acide méthoxypolyéthylèneglycol (PEG2000) succinate monoester et 9 mg (0,08 mmol) de DMAP sont additionnés à 50 mg (0,07 mmol) de saquinavir solubilisé dans 20 ml de CH_2Cl_2 anhydre. Le mélange est agité, puis 16 mg (0,08 mmol) de DCC sont ajoutés à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à température ambiante pendant 90 h. Le mélange est filtré et le solvant est évaporé. Le résidu brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (8,5 g, éluant : CHCl_3 /EtOH : 100/0 à 75/25 v/v), puis purifié deux fois sur colonne de gel séphadex LH-20 (10 g, éluant : CHCl_3). Le produit obtenu est purifié par HPLC. On obtient 107 mg (60%) de Saq-PEG2000 sous forme d'un solide blanc.

CCM (AcOEt/EtOH: 9/1, v/v, UV) : R_f = 0,25. HPLC : H_2O/CH_3CN (1/000 TFA) 90/10 à 100% CH_3CN (1/000 TFA) en 30 min, puis 30 min à 100% CH_3CN (1/000 TFA), débit 1ml/min, détecteur UV à 254 nm : Tr = 29,9 min. RMN 1H (δ ppm, $CDCl_3$) : 9.03 (d, H11); 8.25 (d, H7); 8.11 (t, H1/6); 7.82 (d, H4); 7.70 (t, H2); 7.55 (t, H3); 6.91-7.11 (m, 5H, H21-25); 6.38 (ls, H17); 6.30 (s, H15); 5.83 (ls, H39); 5.35 (m, H26); 4.76 (m, H12); 4.35 (m, H18); 4.19 (t, $(CH_2CH_2OC(O))$); 3.57 (ls, $CH_2(OCH_2CH_2)_4O$); 3.31 (s, CH_3O); 2.17-2.88 (m, H13/19/27/29/37, H43/44); 1.42-1.96 (m, H30/35/36); 1.18-1.71 (m, H31-34); 1.27 (s, H41). RMN ^{13}C (δ ppm, $CDCl_3$) : 173.7, 173.4 (C14/16); 172.7 (C45); 172.1 (C42); 170.3 (C38); 164.4 (C10); 149.2 (C5); 146.7 (C9); 137.4/137.5 (C6/8); 130.2 (C1/4); 129.3 (C20); 129.1 (C22/24); 128.5 (C21/25); 128.1 (C2); 127.7 (C3); 126.5 (C23); 118.7 (C7); 73.7 (C26); 72.0 (CH_2OCH_3); 70.6 (C37 et $(OCH_2CH_2)_4OCH_2$); 69.1 ($OCH_2CH_2OC(O)$); 64.0 ($CH_2CH_2OC(O)$); 59.3 (C-29); 59.1 (OCH_3); 56.5 (C27); 51.7 (C12); 51.0 (C40); 49.4 (C18); 37.7 (C13); 35.7 (C30); 34.6 (C19); 33.2 (C35); 30.8 (C36); 29.5, 29.2 (C43/44); 28.8 (C41); 20.7/25.8/26.3/29.7/30.8 (C30-34).

15

Exemple III : Saq-Val(Boc)



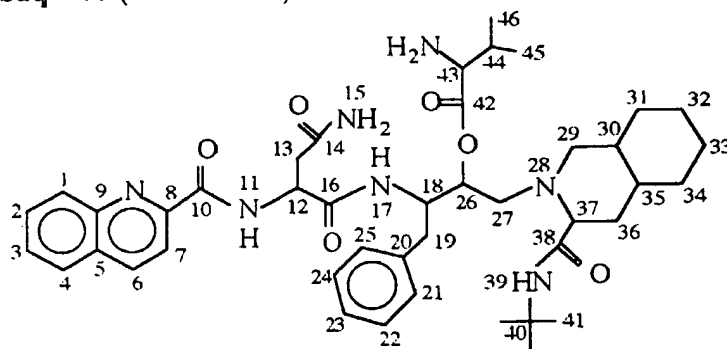
Dans 3 ml de DMF, sont additionnés à 0°C, 51 mg (2 éq; 0,23 mmol) de Boc-Val-OH, 43 mg (3 éq; 0,35 mmol) de DMAP et 90 mg (1 éq; 0,12 mmol) de saquinavir (sous la forme de son sel de mésylate). Après 10 min, 48 mg (2 éq; 0,23 mmol) de DCC sont introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18 h. La solution est alors concentrée sous vide puis filtrée sur célite. Le résidu est repris AcOEt et la phase organique est lavée à l'eau. Après séchage sur $MgSO_4$ et filtration, le solvant est évaporé à sec. Le produit est purifié sur une colonne de gel de silice dans AcOEt. On isole 46,7 mg de Saq-Val(Boc) sous la forme d'une poudre blanche amorphe (47%).

SM (ESI) : 870,6 (M+H)⁺, 892,6 (M+Na)⁺. HPLC : Tr = 22,39 min avec un gradient de 80/20 en eau/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. R_f (AcOEt 100%) = 0,70. RMN 1H (δ ppm, CD_3OD) 8.45 (d, J 8.4 Hz, H7); 8.14 (d, H6); 8.11 (d, J 7.0 Hz, H1); 7.98 (d, J 8.2 Hz, H4); 7.81 (t, J 7.0 Hz, H2); 7.66 (dd, H3); 7.23 (d, J 7.2 Hz, H21/25); 6.96 (t, J 7.2 Hz, H22/24); 6.80 (t, J 7.2 Hz, H23); 5.25 (m, H26); 4.93 (m,

30

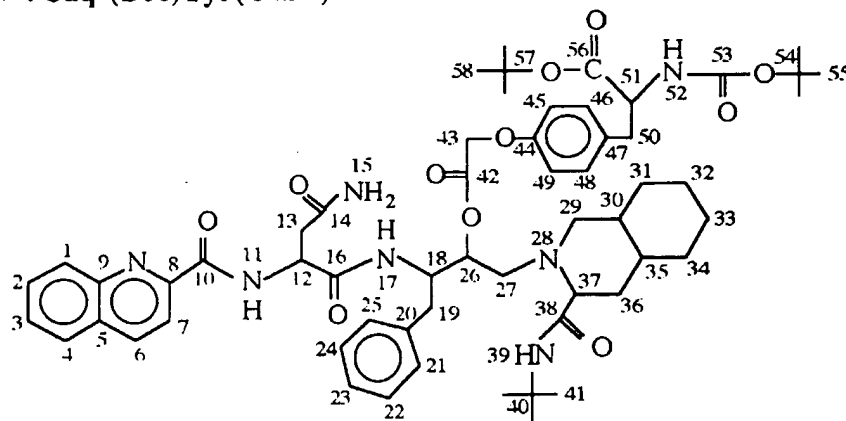
H12); 4.52 (m, H18); 4.03 (d, J 5.4 Hz, H43); 3.20-3.00 (m, H29/19); 2.85-2.45 (m, H27/19/13); 2.35-2.05 (m, H44, H29/36); 1.95-1.20 (m, H30-36); 1.45 (s, H50); 1.30 (s, H41); 0.95 (m, H45, H46). RMN ^{13}C (δ ppm, CD_3OD): 175.2 (C42); 174.8, 172.9, 172.1, (C14/16/38); 165.9 (C10); 159.7 (C48); 150.1 (C8); 147.7 (C9); 139.3 (C20); 138.7 (C6); 131.4, 130.6, 129.3, 128.8, 127.0 (C1-4, C23); 130.7 (C5); 130.2 and 129.0 (C21/25 and C22/24); 119.5 (C7); 80.6 (C49); 75.5 (C26); 70.5 (C37); 60.6 (C43); 59.1 (C29); 56.1 (C27); 52.6 (C12); 51.7 (C18); 51.4 (C40); 37.8 (C13/19); 36.8, 34.9 (C30/35); 31.5 (C44); 28.8, 28.7 (C41/51); 31.7, 30.5, 26.9 (2C), 22.0 (C31-34, C36); 19.6, 18.4 (C45, C46).

10 Exemple IV : Saq-Val (sel de TFA)



Dans une solution de CH_2Cl_2 (3ml) contenant 43 mg (0,05 mmol) de Saq-Val(Boc), on introduit 3 ml de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. On recueille 54 mg (98%) de Saq-Val (sous la forme de son sel de TFA) qui est purifié par HPLC semi-préparative.

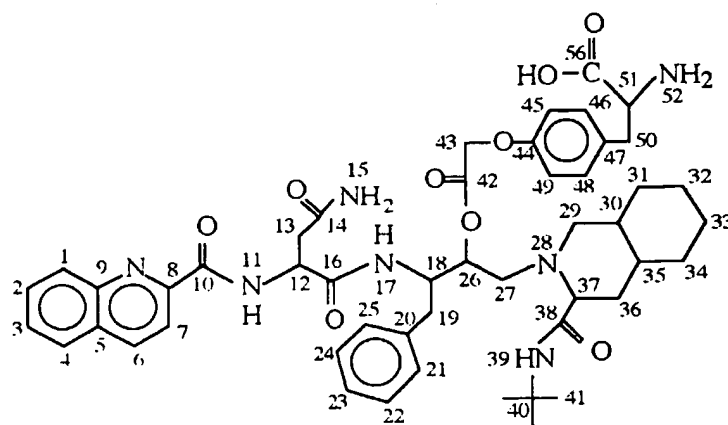
SM (ESI) : 385,8 ($\text{M}/2$) $^+$, 770,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC : Tr = 15,59min avec un gradient de 80/20 en eau/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. RMN ^1H (δ ppm, CD_3OD) : 8.45 (1H, d, J 8.5Hz, H7); 8.12 (2H, m, H1, H6); 7.98 (1H, d, J 8.0Hz, H4); 7.82 (1H, td, J 6.9Hz, J 1.4Hz, H2); 7.67 (1H, td, J 8.0Hz, J 1.1Hz, H3); 7.16 (2H, d, J 7.0Hz, H21, H25); 7.03 (2H, t, J 7.1Hz, H22, H24); 6.88 (1H, t, J 7.2Hz, H23); 5.56 (1H, m, H26); 4.89 (1H, m, H12); 4.70 (1H, m, H18); 4.06-3.80 (2H, m, H37, H43); 3.65-3.35 (4H, m, H27, H29); 2.95-2.55 (4H, m, H13, H19); 2.20-1.95 (5H, m, H44, H30, H35, H36); 1.80-1.20 (8H, m, H31 to H34); 1.36 (9H, s, H41); 1.15-0.97 (6H, m, H45, H46). RMN ^{13}C (δ ppm, CD_3OD) : 174.7, 173.6 (C16, C42); 169.6 (C14); 168.2 (C38); 166.1 (C10); 150.0 (C9); 147.7 (C20); 138.9 (C6); 137.7 (C8); 131.5, 130.7, 130.5, 129.6, 129.3, 128.9, 127.6 (C1, C2, C4, C5, C7, C21 to C25); 119.4 (C3); 75.9 (C26); 69.5 (C37); 60.5, 57.7 (C27, C29); 59.6 (C43); 52.8 (C12); 52.6 (C40); 51.3 (C18); 37.5, 36.4 (C13, C19); 35.3 (C30); 33.0 (C35); 31.1, 30.0 (C31-34, C36); 30.0 (C44); 29.9, 26.8 (C31-34, C31-34); 28.6 (C41); 21.2 (C31-34); 18.9, 17.5 (C45, C46).

Exemple V : Saq-(Boc)Tyr(OtBu)

Dans 3 ml de DMF, sont additionnés à 0°C, 103 mg (2 éq; 0,26 mmol) de Boc-Tyr(OCH₂COOH)-OtBu, 48 mg (3 éq; 0,39 mmol) de DMAP et 100 mg (1 éq; 0,13 mmol) de saquinavir (sel de mésylate). Après 10 min, 54 mg (2 éq; 0,26 mmol) de DCC sont introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18 h. La solution est alors concentrée sous vide puis filtrée sur célite et évaporée à sec. Le résidu est repris dans AcOEt et la phase organique est lavée par une solution aqueuse de Na₂CO₃ (10%) puis par de l'eau. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le solvant est évaporé à sec. Le produit est purifié sur une colonne de gel de silice dans AcOEt. On isole alors 115 mg de Saq-(Boc)Tyr(OtBu) sous la forme d'une poudre blanche amorphe (80 %).

SM (APCI) : 1048,5 (M+H)⁺. HPLC : Tr = 24,4 min avec un gradient de 80/20 en eau/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000TFA) en 30 min à 254 nm. R_f (AcOEt 100%) = 0,56. RMN ¹H (δ ppm, CD₃OD) : H1-7 identiques à ceux de Saq-Val(Boc); 7.17-7.08 (m, H21/25/46/48); 6.91-6.78 (m, H22/24/45/49); 6.69 (t, J 7.3 Hz, H23); 4.93 (m, H12); 4.63 (s, H43); 4.31-4.07 (m, H18/51); 4.86 (m, H26); 3.15-2.50 (m, H13/19/27/29/37/50); 2.30-2.05 (m, H29/36); 1.80-1.20 (m, H30-36); 1.35 (s, H58/55); 1.27 (s, H41). RMN ¹³C (δ ppm, CD₃OD): C1-10, C14/16/38, C20-25 identiques à ceux de Saq-Val(Boc); 170.2, 170.1 (C42/56); 159.8 (C44); 158.2 (C53); 131.3 (C46/48) 115.4 (C45/49); 82.6 (C57); 80.7 (C54); 71.3 (C26); 70.7 (C37); 66.0 (C43); 59.7 (C27/29); 55.1 (C18); 57.1 (C51); 51.8 (C12); 51.5 (C40); 37.8 (C13/19); 37.7 (C50); 37.1 (C30), 34.7 (C35); 28.8, 28.5, 28.1 (C41/55/58); 31.8, 29.4, 26.8, 21.8 (C31-34, C36); C47 non localisé.

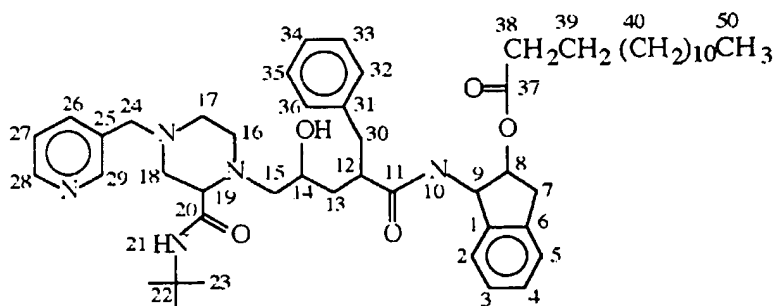
Exemple VI : Saq- Tyr (sel de TFA)



Dans une solution de CH_2Cl_2 (2,5ml) contenant de 143 mg (0,136 mmol) de Saq-(Boc)Tyr(OtBu), on introduit 2,5 ml de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par HPLC semi-préparative. On obtient

SM (ESI) : 892,9 (M+H)⁺. HPLC : Tr = 14,8 min avec un gradient de 80/20 en eau (1/1000 TFA)/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. RMN ¹H (δ ppm, CD₃OD) : H1-7 identiques à ceux de Saq-Val(Boc); 7.45-6.95 (m, H21/22/24/25/45/46/48/49); 6.90 (t, J 8.3 Hz, H23); 5.51 (m, H26); 4.90 (m, H12); 4.81 (s, H43); 4.15 (t, J 5.5 Hz, H51); 4.05 (m, H37); 3.85 (m, H18); 3.60-2.55 (m, H13/19/27/29/50); 2.10-1.20 (m, H30-36); 1.38 (s, H41). RMN ¹³C (δ ppm, CD₃OD) : C1-10, C20-25, C14/16/38) identiques à ceux de Saq-Val(Boc); 170.1 (C42); 168.3 (C53); 158.8 (C44); 131.7, 131.0 (C46/48), 116.2 (C45/49) 74.0 (C26); 69.1 (C37); 66.1 (C43); 60.4, 57.8 (C27/29); 55.1 (C18); 52.8 (C51); 52.8 (C40); 51.7 (C12); 37.7 (C13); 36.4 (C19); 36.4 (C50); 35.2 (C30); 32.8 (C35); 28.6 (C41); 31.5, 29.9 (C31/36); 27.8, 26.8 (C31/34); 21.3 (C33). C47 non localisé.

Exemple VII : Ind-Myr

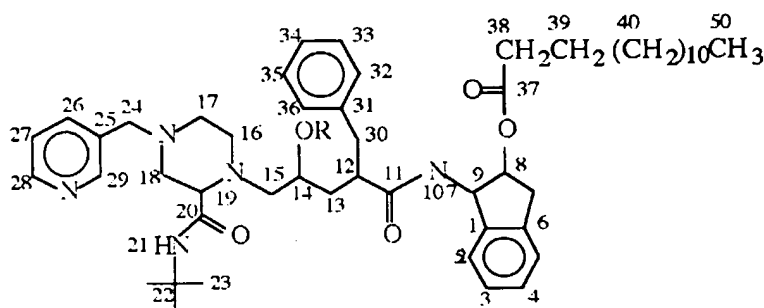


On ajoute, à 0°C, 82 mg (0,4 mmol) d'acide myristique et 45 mg (0,4 mmol) de DMAP 221 mg, puis 75 mg (0,4 mmol) de DCC (0,4 mmol) à une solution d'indinavir dans 20 ml de CH_2Cl_2 anhydre. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à température ambiante pendant 90 h. Le milieu réactionnel est filtré et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est

chromatographié sur colonne de silice (15 g, éluant : AcOEt/MeOH 100/1 à 9/1 v/v) pour donner 128 mg (43%) de Ind-Myr sous forme d'un solide blanc.

CCM (AcOEt/MeOH: 8/2, v/v, UV) : $R_f = 0,54$. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3) : 8.45 (m, H28-29); 7.62 (sl, H21); 7.51 (dd, H27); 7.08-7.23 (m, H2-5, H26, H32-36); 6.22 (d, H10); 5.57 (dd, H9); 5.17 (td, H8); 3.74 (sl, H14); 3.41 (s, H24); 2.20-3.26 (m, H7/12, H15-19, H30); 1.54/1.97 (t, H13); 1.26 (sl, H23); 1.17 (m, H39-49); 0.80 (t, H51, J 6.1 Hz). RMN ^{13}C (δ ppm, CDCl_3) : 175.0 (C11); 172.9 (C37); 169.4 (C20); 150.6 (C28), 149.2 (C29), 141.2, 139.8, 139.5 (C1/6/31); 137.0 (C26); 132.6 (C25); 129.0 (C33/35); 128.5 (C32/36); 128.1, 127.1, 126.5, 125.1, 123.8, 123.6 (C2-5/27/34); 75.8 (C8); 65.9 (C14); 64.1 (C19); 61.6 (C15); 60.4 (C24); 55.1 (C9); 54.8, 52.9, 48.0 (C16/17/18); 51.3 (C22); 46.3 (C12); 39.5 (C30); 38.3 (C13); 37.8 (C7); 34.3 (C38); 32.0 (C48); 29.4/29.5/29.6/29.8 (C40-47); 29.2 (C23); 24.8 (C39); 22.8 (C49); 14.3 (C50).

Exemple VIII : Ind-(Myr) $_2$ $\text{R} = \text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}_3$

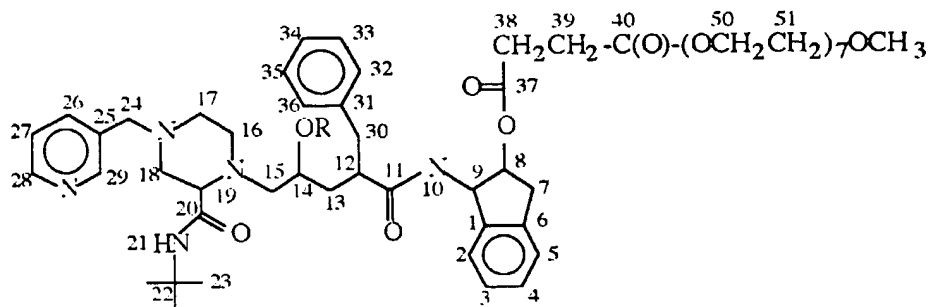


140 mg (0,6 mmol) d'acide myristique et 40 mg (0,3 mmol) de DMAP sont additionnés à 188 mg (0,3 mmol) d'indinavir dans 20 ml de CHCl_3 anhydre. 127 mg (0,6 mmol) de DCC sont ajoutés au mélange à 0°C . Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à température ambiante pendant 17 h. Le milieu réactionnel est filtré et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (12 g, éluant : AcOEt/MeOH 100/0 à 95/5 v/v). On obtient 222 mg de In-(Myr) $_2$ (70%).

CCM (AcOEt/MeOH: 9/1, v/v, UV) : $R_f = 0,55$. IR (ν cm^{-1} , KBr) : 1669 ($\text{C}=\text{O}$ amides); 1734 ($\text{C}=\text{O}$ esters). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3) : 8.47 (m, H28/29); 7.63 (dd, H27); 7.10-7.27 (m, H2-5, H26, H32-36); 6.91 (s, H21); 6.27 (d, H10); 5.59 (dd, H9); 5.27 (td, H8); 5.11 (m, H14); 3.47 (s, H24); 2.00-3.19 (m, H7/12, H15-19, H-30); 1.55/1.97 (t, H13); 1.31 (s, H23); 1.18 (m, H39-49/39'-49'); 0.86 (t, H50, J 6.1 Hz). RMN ^{13}C (δ ppm, CDCl_3) : 174.3 (C11); 174.0 (C37'); 173.0 (C37); 170.3 (C20); 150.3 (C28); 148.8 (C29); 140.9, 139.4, 139.2 (C1/6/31); 137.0 (C26); 133.0 (C25); 128.9 (C33/35); 128.6 (C32/36); 128.2, 127.3, 126.7, 125.0, 124.1, 123.6 (C2-5/27/34); 76.0 (C8); 69.8 (C14); 67.1 (C19); 60.0 (C15); 59.0 (C24); 55.7 (C9); 55.3, 52.2 (C16/17); 51.0 (C22); 50.1 (C18); 46.8 (C12); 39.8 (C30); 37.7 (C7); 35.7 (C13);

34.3/34.7 (C37/37'); 32.0 (C48/48'); 29.2/29.4/29.5/29.6/29.8 (C40-47/40'-47'); 29.0 (C23); 24.8/25.2 (C39/39'); 22.8 (C49/49'); 14.2 (C50/50').

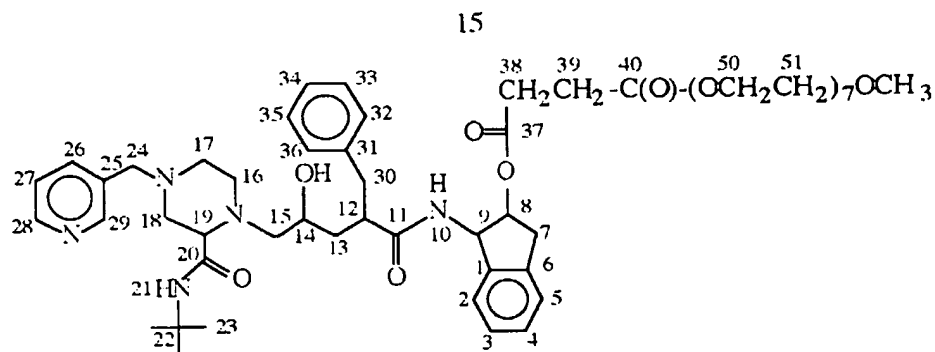
Exemple IX : Ind-(PEG350)₂ R = -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-(OCH₂CH₂)₇OCH₃



1,3 ml d'une solution 0,5 M d'acide méthoxypolyéthylène glycol (PEG350) succinate (ROH) dans CHCl₃ anhydre et 36 mg (0,3 mmol) de DMAP sont additionnés à 180 mg (0,3 mmol) d'indinavir dans 20 ml de CHCl₃ anhydre. Puis, 122 mg (0,6 mmol) de DCC sont ajoutés au mélange à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C durant 15 min, puis à température ambiante durant 22 h. On rajoute 0,6 ml (0,3 mmol) d'une solution 0,5 M d'acide méthoxypolyéthylène glycol (PEG350), 18 mg (0,15 mmol) de DMAP et 60 mg (0,3 mmol) de DCC. Après 72 h, le milieu réactionnel est alors filtré et le solvant est évaporé. Le produit obtenu est lavé avec une solution de NaHCO₃ à 5%, puis à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (6 g, éluant : CH₂Cl₂/EtOH : 100/0 à 9/1 v/v), puis purifié sur colonne de gel séphadex LH-20 (9 g, éluant : CHCl₃). On obtient 93 mg (22%) de Ind-(PEG350)₂ sous forme d'un solide blanc.

HPLC : H₂O/CH₃CN (1/1000 TFA) 90/10 à 100% CH₃CN (1/1000 TFA) en 30 min, débit 1ml/min, détection à 254 nm : Tr = 16,6 min. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃) : 8.48 (m, H28/29); 7.61 (dd, H27); 7.16-7.33 (m, H2-5, H26, H32-36); 6.87 (d, H10); 6.68 (sl, H21); 5.68 (dd, H9); 5.32 (td, H8); 5.17 (sl, H14); 3.58 (sl, OCH₂); 3.45 (s, H24); 3.37 (s, CH₃O); 2.27-3.27 (m, H7/12, H15-19, H30); 2.12 (sl, H38/38'/39/39'); 1.54/1.87 (t, H13); 1.25 (sl, H23). RMN ¹³C (δ ppm, CDCl₃) : 174.5 (C11); 173.2 (C37'); 172.4/172.5 (C40/40'); 171.3 (C37); 170.6 (C20); 150.5 (C28); 148.9 (C29); 140.6, 139.4, 136.7, 133.2, 131.2 (C1/6/25/26/31); 129.1 (C33/35); 128.5 (C32/36); 128.0, 127.2, 126.5, 124.7, 124.3, 123.5 (C2-5/27/34); 76.4 (C8); 72.1 (CH₂OCH₃); 70.7 (2 CH₂CH₂O)₅OCH₂); 70.2 (C14); 69.1, 68.8 (C51/51'); 67.5 (C19); 64.0 (C50/50'); 60.0 (C15); 59.4 (C24); 59.1 (2 OCH₃); 56.0 (C9); 55.4, 52.2 (C16/17); 50.9 (C22); 52.8 (C18); 45.2 (C12); 40.2 (C30); 39.0 (C13); 37.7 (C7); 29.2, 29.0 (C38/38'/39/39'); 28.9 (C23).

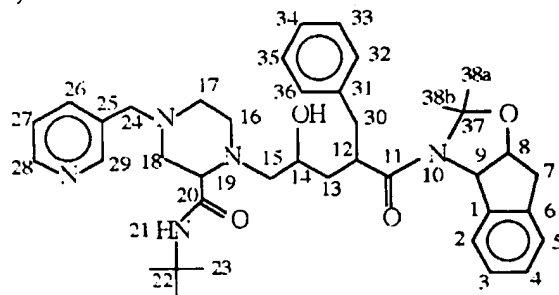
Exemple X : Ind-PEG350



0,2 ml d'une solution 0,5 M d'acide méthoxypolyéthylèneglycol (PEG350) succinate dans CHCl_3 anhydre et 18 mg (0,15 mmol) de DMAP sont additionnés à 50 mg (0,07 mmol) d'indinavir dans 20 ml de CHCl_3 anhydre. Puis, 16 mg (0,08 mmol) de DCC sont ajoutés au mélange à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C durant 15 min, puis à température ambiante durant 40 h. Le mélange est filtré et le solvant est évaporé. Le résidu brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (8 g, éluant : $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 100/0 à 8/2 v/v) pour donner 63 mg d'un mélange de Ind-PEG350 et d'indinavir. Ce mélange est purifié sur colonne de gel séphadex LH-20 (4 g, éluant : CHCl_3). Le produit obtenu est purifié par HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1/1000 TFA) 60/40 à 40/60 en 45 min, débit 2 ml/min, 254 nm). On obtient 44 mg (61%) de Ind-PEG350 sous forme d'un solide blanc.

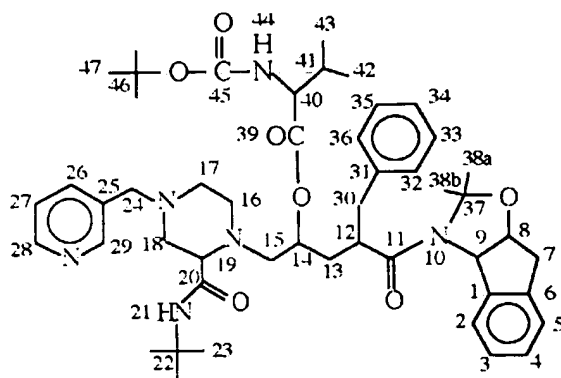
HPLC : $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1/1000 TFA) 90/10 à 100% CH_3CN (1/1000 TFA) en 30 min, débit 1 ml/min, 254 nm : Tr = 14.4 min. CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$: 9/1, v/v, UV) : $R_f = 0,65$. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3) : 8.54 (m, H28/29); 7.68 (sl, H21); 7.64 (dd, H27); 7.16-7.33 (m, H2-5, H26/H32-36); 6.48 (d, H10); 5.66 (dd, H9); 5.32 (td, H8); 3.74 (sl, H14); 3.66 (sl, H24/H50); 3.38 (s, CH_3O); 2.18-3.14 (m, H7/H12, H15-19, H30); 1.94 (sl, H38/39); 1.45/1.52 (t, H13); 1.26 (sl, H23). RMN ^{13}C (δ ppm, CDCl_3) : 175.2 (C11); 173.2 (C40); 171.0 (C37); 169.4 (C20); 150.8 (C28); 149.2 (C29); 141.2, 139.9, 139.4 (C1/6/31); 137.0 (C26); 132.8 (C25); 129.1 (C33/35); 128.5 (C32/36); 128.1, 127.2, 126.4, 125.1, 123.8, 123.6 (C2-5/27/34); 76.4 (C8); 72.1 (CH_2OCH_3); 70.7 ($(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5\text{OCH}_2$); 69.1 (C51); 65.9 (C14); 64.2 (C19); 64.0 (C50); 61.6 (C15); 60.4 (C24); 59.0 (OCH_3); 55.3 (C9); 54.8, 52.9 (C16/17); 51.3 (C22); 48.0 (C18); 46.3 (C12); 39.5 (C30); 38.3 (C13); 37.8 (C7); 29.8 (C38/39); 29.2 (C23).

Exemple XI : Ind(Prt)



- Dans une solution (7 ml) de diméthoxypropane (DMP) contenant 500 mg (1 éq; 0,70 mmol) d'indinavir (sous la forme de son sel de sulfate) sont introduits 196 mg (1,2 éq; 0,84 mmol) d'acide camphorsulfonique et du sulfate de magnésium (MgSO_4) en quantité catalytique. Le milieu réactionnel est agité durant 5 h à 80°C puis 3 h à température ambiante. Après évaporation du DMP, le résidu est repris dans une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. Le produit est extrait avec AcOEt et les phases organiques sont lavées à l'eau. Après séchage sur MgSO_4 et filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH de 100/0 à 80/20 v/v). On isole alors 291 mg d'Ind(Prd) sous la forme d'une poudre blanche amorphe (63 %).
- SM (APCI+) : 654,4 (M+H)⁺. HPLC : Tr = 14,8 min avec un gradient de 80/20 en eau/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. Rf (AcOEt/MeOH 1/1) = 0,69. RMN ¹H (δ ppm, CDCl_3) : 8.47 (2H, m, H28, H29); 7.69 (1H, bs, H26); 7.52 (1H, m, H27); 7.23-6.86 (9H, m, H32 to H36, H2 to H5); 5.87 (1H, d, J=4.3Hz, H9); 4.72 (1H, m, H8); 3.71 (1H, m, H14); 3.41 (2H, s, H24); 3.15-2.15 (14H, m, H16, H17, H19, H18, H7, H30, H15, H12); 2.10 (1H, m, H13); 1.75 (1H, m, H13); 1.57 (3H, s, H38a); 1.25 (12H, bs, H23, H38b). RMN ¹³C (δ ppm, CDCl_3) : 172.5 (C11); 169.3 (C20); 150.6 (C28); 149.3 (C29); 141.3, 140.5, 139.8 (C1/6/31); 136.9 (C26); 132.5 (C25); 129.7 (C33/35); 128.8 (C32/36); 128.1, 127.3, 126.8, 125.7, 124.3, 123.5 (C2-5/27/34); 96.7 (C37); 79.3 (C8); 66.0, 65.6 (C14/19); 64.1 (C9); 61.7 (C15); 60.4 (C24); 54.7, 52.8, 47.8 (C16-18); 51.3 (C22); 43.6 (C12); 40.1 (C30); 39.7 (C13); 36.3 (C7); 29.2 (C23); 26.7, 24.4 (C38a,b).

Exemple XII : Ind(Prt)-Val(Boc)



25

- Dans 3 ml de DMF, sont additionnés à 0°C, 133 mg (2 éq; 0,61 mmol) de Boc-Val-OH, 75 mg (2 éq; 0,61 mmol) de DMAP et 200 mg (1 éq; 0,30 mmol) d'Ind(Prt). Après 10 min, 126 mg (2 éq; 0,61 mmol) de DCC sont introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18 h. La solution est alors concentrée sous vide, puis filtrée sur célite. Le résidu est repris par AcOEt et la phase organique est lavée à l'eau. Après séchage sur MgSO_4 et filtration, le solvant est

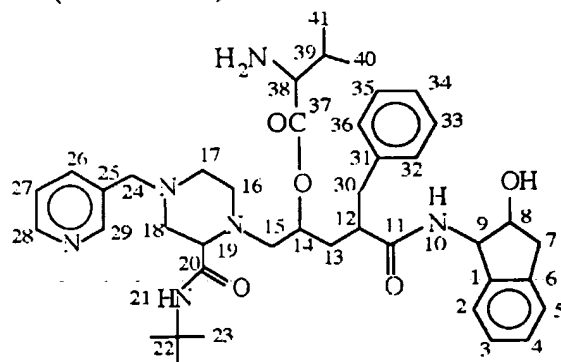
30

éaporé à sec sous pression réduite. Le produit est purifié sur une colonne de gel de silice avec (éluant AcOEt/MeOH de 100/0 à 90/10 v/v). On isole alors 217 mg de Ind(Prt)-Val(Boc) sous la forme d'une résine incolore (83%).

SM (APCI) : 853,5 (M+H)⁺. HPLC : Tr = 23,3 min avec un gradient de 80/20 en eau (1/1000

- 5 TFA)/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. R_f (AcOEt/MeOH 6/4) = 0,91. RMN ¹H (δ ppm, CD₃OD) : 8.38 (2H, m, H28, H29); 7.65 (1H, d, J 8.0Hz, H26); 7.45-7.05 (10H, m, H27, H32 to H36, H2 to H5); 5.68 (1H, d, J 4.5Hz, H9); 5.15 (1H, m, H14); 4.82 (1H, m, H8); 3.82 (1H, d, J 9.0Hz, H40); 3.32 (2H, s, H24); 3.21-2.13 (15H, m, H7, H16, H17, H18, H19, H30, H15, H12, H13); 2.00 (1H, m, H41); 1.75 (1H, m, H13); 1.63 (3H, s, H38a); 1.36 (9H, s, H23); 1.30 (9H, s, H47); 1.25 (3H, s, H38b); 0.89 (6H, m, H42, H43). RMN ¹³C (δ ppm, CD₃OD) : 173.6, 173.3, 171.9 (C11/20/39); 155.3 (C45); 150.6 (C28); 148.9 (C29); 142.2, 141.9; 141.0 (C1/6/31); 139.0 (C26); 134.9 (C25); 130.4 (C33/35), 129.7 (C32/36), 129.0, 128.0, 127.8, 126.5, 125.4, 124.9 (C2-5, C27, C34); 97.6 (C37); 81.1 (C8); 80.5 (C46); 70.8 (C14); 68.1, 67.3 (C9/19); 61.0, 60.0, 59.9 (C15/24/40); 56.2, 52.6, 51.5 (C16-18); 51.9 (C22); 46.1 (C12); 39.0, 38.5 (C13/30); 36.7 (C7); 31.8 (C41); 28.9 (C23); 28.5 (C47); 26.8, 24.3 (C38a,b); 19.5, 18.1 (C42/43).
- 10
- 15

Exemple XIII : Ind-Val (sel de TFA)

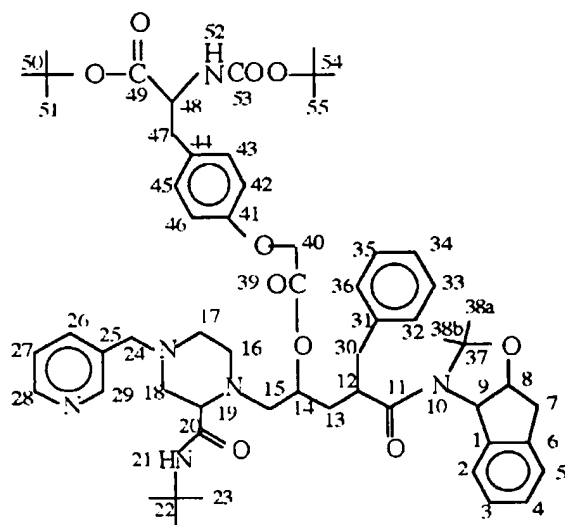


- 20 Dans une solution de CH₂Cl₂ (4 ml) contenant 217 mg (0,25 mmol) de Ind(Prt)-Val(Boc), on introduit 4 ml de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h puis les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'eau puis la phase aqueuse est lavée avec AcOEt, puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par HPLC semi-préparative pour recueillir 223 mg (76%) de Ind-Val sous la forme de son sel de TFA.

- 25 SM (ESI) : 356,9 (M/2z)⁺, 713,6 (M+H)⁺. HPLC : Tr = 8,89 min avec un gradient de 80/20 en eau (1/1000 TFA)/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254nm. RMN ¹H (δ ppm, CD₃OD) : 8.78 (2H, m, H28, H29); 8.20 (1H, d, J 7.8Hz, H26); 7.75 (1H, m, H27); 7.40-7.10 (9H, m, H32 to H36, H2 to H5); 5.25 (1H, d, J 5.0Hz, H9); 4.45 (2H, m, H8, H14); 3.90 (1H, d, J 4.7Hz, H38); 3.35 (2H, s, H24); 3.25-2.60 (14H, m, H19, H18, H17, H16, H30, H7, H12, H15); 2.25 (1H, m, H39); 1.80, 1.40 (2H, m, H13); 1.35 (9H,
- 30

s, H23); 1.08 (3H, s, H41); 1.03 (3H, s, H40). RMN ^{13}C (δ ppm, CD_3OD) : 170.3, 170.0, 168.8 (C11/20/37); 145.7 (C28); 141.9, 141.7; 141.6; 140.0 (C1/6/29/31); 138.7 (C26); 137.7 (C25); 130.0 (C33/35), 129.4 (C32/36), 128.8, 127.6, 127.5, 127.1, 126.1, 125.2 (C2-5/27/35); 73.9 (C8); 72.6 (C14); 59.3 (C19); 58.6 (C9); 58.5, 58.4, 58.3 (C15/24/38); 52.7, 52.6, 52.4 (C16-18); 52.6 (C22); 45.9 (C12); 40.5, 40.1 (C13/30); 35.1 (C7); 30.7 (C39); 28.6 (C23); 18.3, 18.2 (C40/41).

Exemple XIV : Ind(Prt)-(Boc)Tyr(OtBu)



10

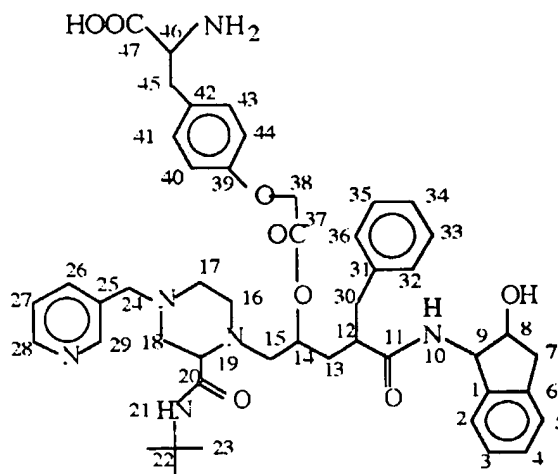
Dans 5ml de DMF à 0°C, sont additionnés 242 mg (2 éq; 0,61 mmol) de Boc-Tyr(OCH₂COOH)-OtBu, 75 mg (2 éq; 0,61 mmol) de DMAP et 200 mg (1 éq; 0,30 mmol) d'Ind(Prt). Après 10 min, 126 mg (2 éq; 0,61 mmol) de DCC sont introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18 h. La solution est alors concentrée, puis filtrée sur célite et évaporée. Le résidu est repris dans CH₂Cl₂ et la phase organique est lavée à l'eau. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le solvant est évaporé. Le produit est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant: CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 à 90/10 v/v). On isole 247 mg de Ind(Prt)-(Boc)Tyr(OtBu) sous la forme d'une résine incolore (80 %).

SM (APCI) : 1032,1 (M+H)⁺. HPLC : Tr = 25,4 min avec un gradient de 80/20 en eau (1/1000 TFA)/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. Rf (AcOEt/MeOH8/2) = 0,65. RMN ^1H (δ ppm, CD_3OD) : 8.40 (2H, m, H28, H29); 7.50 (1H, dt, J=7.8Hz, H26); 7.43-7.12 (10H, m, H27, H32 to H36, H2 to H5); 6.95-6.63 (4H, m, H42, H43, H45, H46); 5.52 (1H, d, J 3.7Hz, H9); 5.18 (1H, m, H14); 4.80 (1H, m, H8); 4.65 (2H, s, H40); 4.07 (1H, m, H48); 3.30 (2H, s, H24); 3.20-2.15 (17H, m, H13, H17, H16, H18, H19, H47, H7, H30, H15, H12); 1.75 (1H, m, H13); 1.62 (3H, s, H38a); 1.40-1.32 (27H, s, H23, H55, H51); 1.29 (3H, s, H38b). RMN ^{13}C (δ ppm, CD_3OD) : 173.3, 172.8, 171.9, 170.1

25

(C11/20/39/49); 158.0 (C41); 150.7 (C28); 148.9 (C29); 142.2, 141.8; 140.7 (C1/6/31); 139.0 (C26); 135.0 (C25); 131.3 (C43-45), 130.4 (C33-35), 129.7 (C32-36), 129.1, 128.0, 127.8, 126.5, 125.3, 124.9 (C27, C2-5/27/34); 115.2 (C42/46); 97.6 (C37); 82.5 (C50); 80.7 (C8); 80.4 (C54); 71.0 (C14); 67.6; 67.3 (C9/19); 66.3 (C40); 60.2 (C15); 59.9 (C24); 57.0 (C48); 55.9; 52.6, 51.2 (C16-18); 51.9 (C22); 45.6 (C12); 38.9; 38.0 (C13/30); 37.8 (C47); 36.6 (C7); 28.9 (C23); 28.5, 28.1 (C51/55); 26.7, 24.4 (C38a,b).

Exemple XV : Ind-Tyr (sel de TFA)



10

Dans une solution de CH_2Cl_2 (5ml) contenant 200 mg (0,194 mmol) de Ind(Prt)-(Boc)Tyr(OtBu), on introduit 5 ml de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 h puis les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'eau puis la phase aqueuse est lavée par AcOEt et l'eau est évaporée à sec. Le résidu est purifié par HPLC semi-préparative et on

recueille 220 mg (80 %) de Ind-Tyr sous la forme de son sel de TFA.

SM (ESI⁺) : 418,2 ($M/2$)⁺; 835,7 ($M+H$)⁺; 858,0 ($M+Na$)⁺. HPLC : Tr = 10,4 min avec un gradient de 80/20 en eau (1/1000 TFA)/acétonitrile (1/1000 TFA) à 100% en acétonitrile (1/1000 TFA) en 30 min à 254 nm. RMN ¹H (δ ppm, D₂O) : 8.98-8.58 (3H, m, H28, H26, H29); 8.10 (1H, m, H27); 7.42-7.01 (11H, m, H41, H43, H2 to H5, H32 to H36); 7.00-6.78 (2H, m, H40, H44); 5.10 (1H, d, J 6.9Hz, H9); 4.73 (2H, s, H38); 4.40 (1H, m, H8); 4.22 (1H, t, J 6.8Hz, H46); 4.01 (1H, m, H14); 3.30 (2H, s, H24); 3.40-2.63 (17H, m, H45, H16 to H18, H7, H30, H12, H19, H15, H13); 1.75 (1H, m, H13); 1.31 (9H, s, H23). RMN ¹³C (δ ppm, CD₃OD) : 177.2, 176.9, 170.8, 169.9 (C11/20/37/47); 158.7 (C39); 142.1, 141.7, 141.6, 140.3, 140.0 (C1/6/28/29/31); 131.6 (C42), 131.5 (C41/43), 130.1 (C33/35), 129.3 (C32/36), 128.7, 128.4, 128.1, 127.6, 127.3, 126.5, 125.9, 125.4 (C2-5/34/25-27); 116.1, 116.0 (C40/44); 73.7 (C8); 71.5 (C14); 66.6 (C19); 66.2 (C38); 64.8 (C15); 62.6 (C24); 58.5 (C9); 58.2; 55.1, 51.4 (C16-18); 52.5 (C22); 48.6 (C46), 45.8 (C12); 40.5, 40.2 (C13/30); 38.5 (C45); 36.3 (C7); 28.6 (C23).

Exemple XVI**Evaluation de l'activité anti-VIH des composés sur les cellules MT4.**

- 5 La multiplication du VIH-1 (souche HTLV IIIB) dans des cellules MT4 (cellules T4 transformées par le HTLV-1) est suivie par l'effet cytopathogène induit par le virus. Les cellules sont infectées avec une dose de VIH-1 produisant, après 5 jours de culture, une diminution de 90% du nombre de cellules vivantes. Les composés testés sont ajoutés après l'adsorption du virus dans le milieu de culture à différentes concentrations. La viabilité des cellules est mesurée par la
- 10 réaction colorimétrique (MTT) basée sur la capacité des cellules vivantes à réduire le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium en formazan, propriété due aux deshydrogénases mitochondriales. La quantité de formazan (DO à 540 nm) est proportionnelle au nombre de cellules vivantes. Le pourcentage de protection Δ des cellules infectées par le traitement avec les composés est calculé selon la formule :

15

$$\Delta = \frac{DO_{540} \text{ des cellules infectées traitées (T)} - DO_{540} \text{ des cellules infectées Témoin (S2)}}{DO_{540} \text{ des cellules non-infectées (S1)} - DO_{540} \text{ des cellules infectées Témoin (S2)}}$$

- L'effet toxique des composés sur les cellules MT4 non infectées est mesuré par la même réaction colorimétrique. La concentration cytotoxique 50% (CC50) est la concentration de composé provoquant une diminution de moitié de la DO₅₄₀ par rapport à celle des cellules témoins. S'il y a lieu, la concentration du composé conférant une protection de 50% (CI50, c'est à dire la
- 20 concentration inhibant la réplication virale de 50%) est calculée. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

Évaluation de l'activité anti-VIH des composés sur les cellules CEM-SS.

- La multiplication du VIH-1 (souche LAI) dans les cellules CEM-SS (infectées avec une dose infectieuse pour 50% de la culture, TCID50, égale à 20) est évaluée, après 5 jours de culture, par
- 25 dosage de la transcriptase inverse (TI) dont l'activité traduit la présence de virus relargué dans le surnageant de culture. Les composés testés sont ajoutés dans le milieu de culture après adsorption du virus par les cellules. On détermine un pourcentage d'inhibition et une CI50 (concentration pour laquelle il y a 50% d'inhibition) de la TI par rapport aux cellules non traitées. L'effet toxique des composés sur les cellules CEM-SS non infectées est apprécié par la réaction
- 30 colorimétrique (test MTT) après cinq jours d'incubation en présence de différentes concentrations en composé. Les résultats sont également rassemblés dans le tableau 1.

- La présente invention a également pour objet des préparations à usage thérapeutique anti-virale comprenant au moins une des molécules répondant à une des formules I à V de l'invention.
- 35 Les préparations peuvent comprendre, en outre, une ou plusieurs molécules inhibant la réplication

- virale, par exemple dans le cas des VIH, des molécules agissant sur la transcriptase inverse du VIH ou sur d'autres cibles virales ou cellulaires conduisant à une diminution de la prolifération du virus. Les préparations peuvent être sous forme de solutions, de dispersions dans l'eau ou tout autre solvant approprié, de gélules, de comprimés, de cachets, de suppositoires, de capsules ou de pilules. Les molécules peuvent aussi être utilisées incluses dans un système transporteur ou vecteur de médicaments comme des liposomes, des microsphères ou des nanoparticules ou encore associées avec des polymères naturels ou synthétiques.
- 5

REVENDICATIONS

5 1 - Des prodrogues inhibitrices de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), issues d'anti-protéases anti-VIH pour améliorer leur biodisponibilité, faciliter leur tropisme vers le système nerveux central (SNC) et/ou leur délivrance dans le SNC afin d'inhiber la prolifération du virus dans le SNC, caractérisées en ce qu'elles dérivent de ces anti-protéases par couplage

10 (a) à des résidus lipidiques (comme le cholestérol, de longues chaînes d'acides gras, des résidus phospholipidiques, des céramides ou encore des groupements dihydropyridines qui traversent rapidement la barrière hémato-encéphalique et, après oxydation en sels de pyridinium plus polaires, se retrouvent piégés dans le cerveau par un mécanisme de "lock in"), pour les rendre plus lipophiles afin de faciliter leur diffusion passive au travers des barrières intestinale et/ou hémato-encéphalique et avoir une durée de vie suffisante dans le

15 SNC;

(b) à divers résidus, tels que des aminoacides (valine, tyrosine, phénylalanine, etc..) ou le D-glucose, qui sont substrats des transporteurs situés au niveau de la barrière intestinale et/ou de la barrière hémato-encéphalique, afin de faciliter leur diffusion active au travers de ces barrières et augmenter, respectivement, leur concentration dans la circulation sanguine

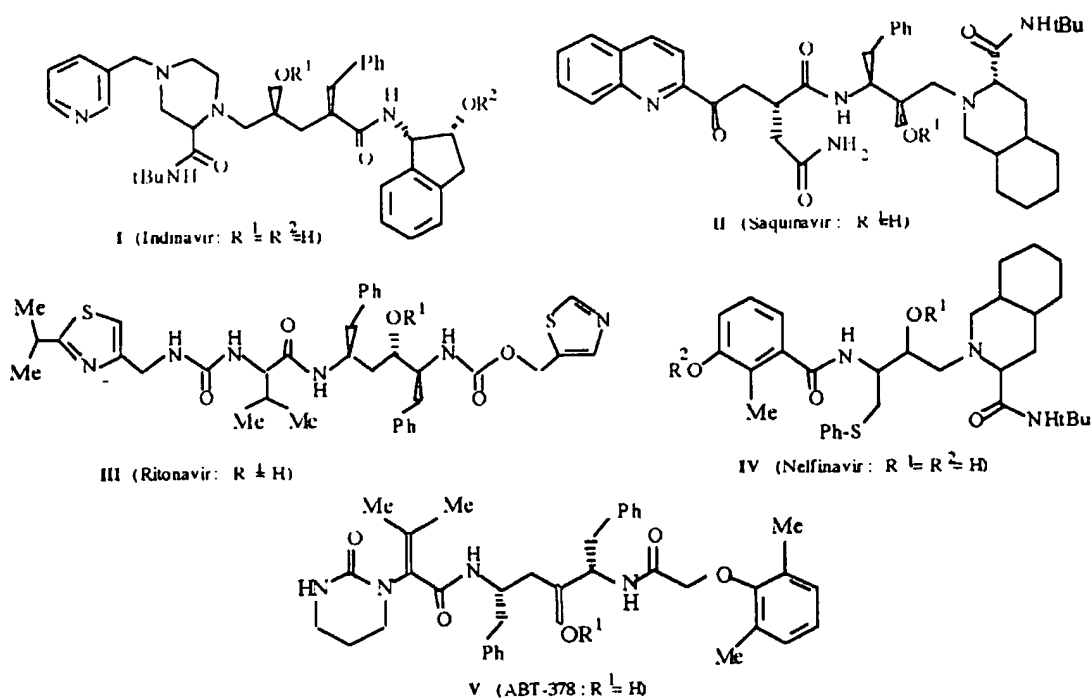
20 et dans le SNC,

ou

(c) à des résidus polyéthylèneglycols pour les rendre plus hydrophiles pour leur protection vis-à-vis des protéines plasmatiques inhibitrices de leur action, pour la modulation de leur biodistribution, pour la limitation de leur confinement dans le foie et leur inactivation,

25 pour l'augmentation de leur temps de résidence dans la circulation sanguine et de leur concentration plasmatique, ce qui devrait faciliter et améliorer leur diffusion passive au travers de la barrière hémato-encéphalique.

30 2 - Des composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils dérivent des anti-protéases indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir ou ABT-378, et qu'ils répondent aux formules générales I à V



dans lesquelles

5

R^1 , R^2 sont, à condition que R^1 ou R^2 dans I et IV, et R^1 dans II, III et V soient différents de H,

(a) H ou un α -aminoacide naturel ou non, ou un β -aminoacide, ou un dérivé d' α -aminoacide
 10 comme le dopa (ou 3-hydroxytyrosine), le merphalane qui est un dérivé de la phénylalanine ou l'oxfenicine [$HO-C_6H_4-CH(NH_2)(COOH)$], ou un peptide naturel ou non. Ces différents résidus pourront être optiquement actifs ou non. Ils sont liés aux anti-protéases I à V par leur fonction carboxylique terminale ou, le cas échéant, par une fonction carboxylique portée par la chaîne latérale d'un résidu glutamate ou aspartate. Ces aminoacides ou ces peptides
 15 pourront être protégés ou non sur leur fonction N-terminale, ou sur toute(s) autre(s) fonction(s) présente(nt) sur l'aminoacide ou sur le peptide par des groupements protecteurs classiquement utilisés en chimie peptidique;

(b) H ou un radical saccharide, ce radical dérivant du fructose, du ribose, de l'arabinose, du
 20 glucose, de la glucosamine, du galactose, de la galactosamine ou du mannose, ou un radical oligo- ou poly-saccharide, ce radical dérivant du saccharose, du cellobiose, du lactose ou du maltose, par exemple;

(c) H ou un radical (1,4-dihydro-1-méthyl-3-pyridinyl)carbonyl ou nicotinoyl;

(d) H ou un radical $-X-R^1$, où

X représente $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ ou $-C(=O)-(CH_2)_n-Y-$, où

5 Y est $-CH_2-$, $-O-$, $-NR^4-$, $-N(R^4)(R^5)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^4-$, $-OC(=O)-$, ou $-NR^4C(=O)-$

n est un entier compris entre 1 et 24,

R^4 , R^5 sont, indépendamment l'un de l'autre, H ou R^3 comme défini ci-après,

10 R^3 est

(α) un radical alkyle linéaire ou ramifié (C_1-C_{24}), ou un radical alkényle linéaire ou ramifié (C_2-C_{24}) contenant une ou plusieurs doubles liaisons, ou un radical alkynyle (C_3-C_{24}), ou un radical alkyloxy (C_1-C_{24}), ou un radical alkényloxy (C_2-C_{24}), ou un radical alkynyloxy (C_3-C_{24}), ou un radical aryle substitué ou non, ces différents radicaux pouvant contenir ou non un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs atomes d'halogène;

15 de préférence, R^3 est un radical alkyle, linéaire ou ramifié ($C_{10}-C_{18}$), un radical alkényle, linéaire ou ramifié ($C_{10}-C_{18}$), un radical alkynyle ($C_{10}-C_{18}$), un radical alkyloxy (C_4-C_{18}), un radical phényle substitué par un alkyle (C_1-C_4) comprenant dans certains cas des hétéroatomes ou un halogène, ou mieux encore un radical phényle substitué par un groupement amine, un groupement hydroxy ou un groupement $-CH_2-O-$;

25 (β) un radical polyoxyéthylène de forme $-O(CH_2CH_2O)_m-H$ (ou Me) ou polyoxypropylène de forme $-O(CH(CH_3)CH_2O)_mH$ (ou Me) avec $1 \leq m \leq 50$, ou un radical R^1 comme défini en (b), ou un radical sérine, thréonine, tyrosine, dopa (ou 3-hydroxytyrosine) ou cystéine, la fonction de ces différents radicaux utilisée pour créer la liaison avec X étant une fonction hydroxyle ou sulfhydryle, ou un radical issu d'un stérol comme le cholestérol, ou encore un radical issu d'un glycéride ou d'un céramide;

30

(γ) un radical R^1 comme défini en (a) ou (c);

35 (δ) un α -aminoacide naturel ou non, ou un β -aminoacide, ou un dérivé d' α -aminoacide comme le dopa (ou 3-hydroxytyrosine), le merphalane ou l'oxfenicine, ou la dopamine, ou un peptide naturel ou non. Ces différents résidus pourront être optiquement actifs ou non. Ils sont liés par leur fonction amino terminale ou, le cas échéant, par une fonction amino portée par la chaîne latérale d'un résidu ornithine ou lysine. Ces aminoacides ou ces peptides pourront être protégés ou non sur leur fonction carboxyle terminale, ou sur

toute(s) autre(s) fonction(s) présente(nt) sur l'acide aminé ou sur le peptide par des groupements protecteurs classiquement utilisés en chimie peptidique:
(e) un radical issu d'une phosphatidyléthanolamine, comme la di-oléoyl-, la di-palmitoyl-, la dimyristoyl- ou la di-laurylphosphatidyléthanolamine;

5

étant entendu que

- quand R^3 est un radical comme défini en (d.β), (d.δ) ou (d.ε), X ne peut alors représenter que $-C(=O)-(CH_2)_n-Y-$, et Y ne peut représenter que $-C(=O)-$ ou $-CH_2-$;

- quand R^3 est un radical comme défini en (d.γ), X ne peut représenter que $-C(=O)-(CH_2)_n-$

10 Y-, et Y ne peut représenter que $-O-$, $-NR^4-$ avec R^4 comme défini en (d).

3 - Des préparations à usage thérapeutique anti-virale caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins une des molécules selon la revendication 1 répondant à une des formules définies dans la revendication 2.

15

4 - Des préparations à usage thérapeutique anti-virale selon la revendication 3 caractérisées en ce qu'elles comprennent, en outre des molécules définies dans la revendication 2, une ou plusieurs molécules inhibant la réplication virale, par exemple dans le cas des VIH, des molécules agissant sur la transcriptase inverse du VIH ou sur d'autres cibles virales ou cellulaires conduisant à une diminution de la prolifération du virus.

20

5 - Des préparations à usage thérapeutique anti-virale selon les revendications 3 et 4 caractérisées en ce qu'elles peuvent être sous forme de solutions, de dispersions dans l'eau ou tout autre solvant approprié, de gélules, de comprimés, de cachets, de suppositoires, de capsules ou de pilules.

25

6 - Des préparations à usage thérapeutique anti-virale selon les revendications 3, 4 et 5 caractérisées en ce que les molécules selon les revendications 1 et 2 sont utilisées en association avec un système transporteur ou vecteur de médicaments comme des émulsions, des liposomes, des microsphères, des nanoparticules, ou encore des polymères naturels ou synthétiques.

30

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 562155
FR 9800728

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	<p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US AN=1995:10929, COZENS, R. M. ET AL: "Pharmacokinetics in mice of ester prodrugs of the HIV-1 protease inhibitors CGP 53437 and Ro 31-8959." XP002089342 * abrégé *</p> <p>& ABSTRACTS OF THE INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (1994) VOL. 34, NO. 0, PP. 92. MEETING INFO.: 34TH INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY ORLANDO, FLORIDA, USA OCTOBER 4-7, 1994, ---</p>	1-6
A	<p>DATABASE EMBASE ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL "Saquinavir mesylate. Ro-31-8959/003. Invirase.RTM.." XP002089343 * abrégé *</p> <p>& DRUGS OF THE FUTURE, (1995) 20/3 (321-325). ISSN: 0377-8282 CODEN: DRFUD4, Spain ---</p>	
Y	<p>BREWSTER, MARCUS E. ET AL: "Redox approaches to drug delivery to the central nervous system" NIDA RES. MONOGR. (1992), 120(BIOAVAILABILITY DRUGS BRAIN BLOOD-BRAIN BARRIER), 169-201 CODEN: MIDAD4;ISSN: 0361-8595,1992, XP002089341 * figure 2 *</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6
		<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)</p> <p>A61K</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
11 janvier 1999		Berte, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 562155
FR 9800728

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO 97 42962 A (BERGERON MICHEL G ; TREMBLAY MICHEL (CA); DESORMEAUX ANDRE (CA)) 20 novembre 1997 * revendications 1,9,10 *	1,5,6
Y	WO 95 14016 A (MERCK & CO INC) 26 mai 1995 * revendications *	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
11 janvier 1999		Berte, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

T 2/5/1

2/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012675194 **Image available**

WPI Acc No: 1999-481301/199941

XRAM Acc No: C99-141766

New human immunodeficiency virus protease inhibitor prodrugs for inhibiting viral proliferation in central nervous system - comprising protease inhibitor coupled to substance that improves bioavailability, targeting and/ or delivery to CNS

Patent Assignee: UNIV NICE-SOPHIA ANTIPOLIS (UYNI-N)

Inventor: FARESE DI G A; GREINER J; GUEDJ R; ROUQUAYROL M; VIERLING P

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2773994	A1	19990730	FR 98728	A	19980123	199941 B

Priority Applications (No Type Date): FR 98728 A 19980123

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
FR 2773994	A1	28	A61K-038/55	

Abstract (Basic): FR 2773994 A1

NOVELTY - Prodrugs for inhibiting human immunodeficiency virus (HIV) protease comprise an HIV protease inhibitor coupled to a substance that improves bioavailability, targets the protease inhibitor to the central nervous system (CNS) and/or facilitates delivery of the protease inhibitor to the CNS in order to inhibit HIV proliferation in the CNS.

DETAILED DESCRIPTION - The substance is selected from:

- (1) lipids that make the prodrugs more lipophilic so as to facilitate their passive diffusion through the intestinal and/or blood-brain barrier and have a sufficient lifetime in the CNS,
- (2) substrates of intestinal and/or blood-brain barrier transporters that facilitate active diffusion of the prodrugs through these barriers and increase their concentration in the bloodstream and CNS respectively, or
- (3) polyethylene glycols that make the prodrugs more hydrophilic to protect them against inhibitory plasma proteins, to modulate their biodistribution and to limit their confinement in the liver and their inactivation in order to increase their residence time in the bloodstream and their plasma concentration, which should facilitate and enhance their passive diffusion through the blood-brain barrier.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for antiviral compositions containing prodrugs as above.

ACTIVITY - Antiviral. Indinavir monomyristate had an IC₅₀ of 34 nM against HIV replication in CEM-SS cells and a cytotoxic CC₅₀ of more than 10⁻⁵ M against the cells. The corresponding values for indinavir sulfate were at most 10 nM and more than 10⁻⁴ M, respectively.

MECHANISM OF ACTION - HIV protease inhibitor.

USE - Treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is mentioned.

ADVANTAGE - The prodrugs are stated to have improved bioavailability and/or CNS targeting and/or delivery properties (no data given).

pp; 28 DwgNo 0/0

Title Terms: NEW; HUMAN; IMMUNODEFICIENCY; VIRUS; PROTEASE; INHIBIT;

PRODRUG; INHIBIT; VIRUS; PROLIFERATION; CENTRAL; NERVE; SYSTEM; COMPRISE;
PROTEASE; INHIBIT; COUPLE; SUBSTANCE; IMPROVE; DELIVER; CNS

Derwent Class: A96; B02; B03; B04

International Patent Class (Main): A61K-038/55

File Segment: CPI

?